

Segmental dilatation のまとめ

福岡大学 呼吸器・乳腺内分泌・小児外科 増本幸二

Segmental dilatation(本症)は、遠位側に狭窄や組織学的な異常を伴わず、腸管の限局的な拡張を呈する疾患と定義されている。本症は 1959 年に Swenson O らにより、以下のような 6 つの特徴が報告され、現在も多くの論文で引用されている。

- (1) Limited bowel dilatation with a 3- to 4-fold increase in size
- (2) Abrupt transition between the dilated segment and normal bowel
- (3) No intrinsic or extrinsic barrier distal to the dilatation
- (4) A clinical picture of intestinal occlusion or subocclusion
- (5) Normal neuronal plexus
- (6) Complete recovery after resection of the affected segment

現在までに、本症は欧文で 150 例以上、本邦でも 45 例以上の報告があるが、ほとんどが case report や単施設からの報告である。それらによれば、病変部位としては回腸が最も多く、次いで結腸、空腸に多いことが知られている。病因については、異所性組織迷入説や異常血管説、代償性肥厚説などが挙げられているが詳細はわかっていない。臨床症状として、新生児期：腹部膨満、胆汁性嘔吐などがあり、乳幼児期以降では腹痛、排便障害、下血などを呈する。画像診断の特徴として、腹部単純 X 線写真にて、腸管拡張は強いが、立位で鏡面像を呈しない場合があることや注腸造影にて microcolon を呈することが知られている。最近では胎児超音波検査にて、診断は確定されないが病変の同定をされている報告がある。鑑別診断として、Hirschsprung 病との鑑別が必要となることが多い。治療は拡張腸管の切除であり、一般的には予後は良好とされている。

本症は症状として、高度の腹部膨満を呈することが多く、また、病理検査にて、拡張腸管における pacemaker 細胞を示す c-kit 陽性細胞の減少などが報告されており、拡張腸管の機能障害が考えられている。Hirschsprung 病類縁疾患を大きく解釈し、腸管の機能的障害すべてを含むとすると、本症もその範疇に入る可能性があり、今回の検討に加えることが望ましい。全国調査を行う場合、多施設での経験をまとめることができ、発生頻度や発生部位を含む疫学的な項目や、その臨床像、病理所見などを詳しく検討することで、本症のより正確な情報を発信できると考えられる。

Immaturity of ganglia

田口智章

(1) 神経節細胞異常群に関する報告の歴史

- Tiffin ME, et al. Am J Dis Child 59:1071, 1940 “Hypoganglionosis”
- 石田正統 ほか 手術 18:536, 1964 “Congenital oligoganglionosis of the intestine”
- Spencer B. Arch Dis Child 41:149, 1966 “Immaturity of ganglion cells”
- 岡本英三 日外会誌 77:489, 1976 “Immaturity of ganglion cells”
- Munakata K, Okabe I, Morita K, et al. J Pediatr Surg 13:67, 1978 “Hypoganglionosis”
“Immaturity of ganglia” の存在の確認 “Hypogenesis of ganglion cells” の提唱
- Toyosaka A, Y, Okamoto E, et al. Clin Auton Res 4:175, 1994
“Meconium ileus without mucoviscidosis” の原因は “Immaturity” (班研究の成果)
- Kubota A, Imura K, et al. Eur J Pediatr Surg 9:392-5, 1999
“Meconium related ileus (MRI)” in very low birth weight neonates is caused by the functional immaturity of MP.
- Taguchi T, et al. J Pediatr Surg 41:2046, 2006 “Congenital と Acquired の 2 種類の Hypoganglionosis” さらに、新生児のコントロールと Immaturity の存在の確認。

以上から immaturity の存在は認識されてきた。

(2) 文部省科学研究費補助金 (総合研究A) 研究代表者: 岡本英三 (平成3年4月~平成6年3月) では、神経節細胞異常 (+) 群 のなかの immature ganglionosis という位置づけであった。この研究班では 26 例を集計し、その特徴は 1) 新生児期発症、2) 病変範囲は広範におよび microcolon を呈するものが多い、3) 直腸肛門反射は陰性または不明から陽性化、4) 術中所見としてメコニウムイレウス様形態、5) 術式は小腸瘻で時間を経過して閉鎖可能、6) 予後は 26 例中 24 例生存。この研究班による病理診断基準のまとめは次の表のような結

表3 壁内神経細胞の未熟群の診断基準

	正常	本症
1. 核径 (μm)	8-10 8.9 \pm 1.2 7-10 8.4 \pm 1.5 8.7 \pm 1.5	7以下 6.6 \pm 0.5 6.5 \pm 1.3 6.2 \pm 0.9 6.3 \pm 1.1
2. 核面積 (μm^2)	40-80 41.8 \pm 8.9	26.7 \pm 4.5

正常対照としては新生児を基準

果であった。

(3) 九大小児外科において本症と診断した 13 例の診断および経過について報告した。経時的に神経細胞の核径の増加がみられ、臨床症状の改善と相関していた。

(Taguchi T, et al. J Pediatr Surg 41:2046, 2006)

Hypoganglionosis

あいち小児保健医療総合センター小児外科 渡邊芳夫

1. 用語

腸管神経異常を伴う疾患の分類には、神経層の形成程度から Aganglionosis、Normoganglionosis という疾患用語が用いられており、低形成を示す群には、Oligoganglionosis または Hypoganglionosis が用いられるべきである。本邦からの論文発表を検索すると、Ikeda K, et al.は Hypogenesis (Z Kinderchir. 1988)、Kubota A, et al. は hypoganglionosis (J Pediatr Surg. 2001)、Taguchi T, et al.は hypoganglionosis (J Pediatr Surg. 2006)を用いており、Hypoganglionosis で統一することで問題はない。

2. Hypoganglionosis の発生機序

発生機序は Taguchi T, et al. (J Pediatr Surg. 2006) は Congenital と Acquired のものがあるとしており、今回の調査対象は Congenital なものに限定すべきである。

3. Hypoganglionosis の長さ

Long type と Short type が報告されているが、本邦での報告はほとんどが Long type である。Short type も含めて検討するかは今後の検討課題となる。

4. Hypoganglionosis の程度の評価方法

Wholemout による筋層間神経叢標本の作成を用いてきたが、研究段階から一般的な Hypoganglionosis の程度の評価方法として用いる段階となり、Wholemout 法を多くの施設で導入するには技術的に困難が伴う。Swaminathan M, et al.は Hum Pathol 2010 にて腸管を輪切りにした標本での全周の神経節細胞数を数えることで、Hypoganglionosis の程度が評価できることを示しており、統一した評価基準を考える上で参考となる論文であると考えられた。

5. Hypoganglionosis の生理学的特長

上部消化管内圧測定の所見から本疾患は、新生時期には腸管の浄化作用に必要な Migrating Motor Complex の phase III が欠如している。したがって、腸管内の浄化不全に基づく bacteria overgrowth と bacterial translocation による敗血症を生じる。腸管機能は成長に伴い改善する傾向にあり、腸管運動機能の未熟な状態をいかに対応するかがこの疾患の救命にかかわってくる。

6. まとめ

用語：Hypoganglionosis

概念：腸管の神経節細胞の減少により消化管運動機能異常をきたす病態

Congenital 発症では成長に伴う消化管運動機能の改善が期待できる病態

定義：消化管の生理的運動機能に異常をきたす程度に腸管神経細胞の減少した状態

平成 23 年度厚生労働省科学研究田口班

内肛門括約筋アカラシア Internal anal sphincter achalasia(IASA)

定義：内肛門括約筋アカラシアとは、直腸壁内神経叢に神経節細胞があるにもかかわらず直腸肛門（内肛門括約筋）の弛緩不全がある病態をいう。直腸末端に、神経節細胞のない部分がきわめて短いながらあるとする、

「UltrashortHirschsprung's disease (UHD)」と同様の病態である。UHD は、直腸壁内にきわめて短いながら神経節細胞がない部分があるという概念であるが、生理的に直腸末端は神経節細胞がない部分があるとされ、神経節細胞がないことが異常であると言えない。そこで、神経節細胞がない直腸があると考えより、内肛門括約筋に何らかの異常があって、直腸肛門の弛緩不全があると考え、UHD でなく IASA と称する。

歴史：IASA の病態が初めて報告された論文は、Davidson M, Bauer CH.

(Pediatrics 1958;21:746-761)とされる。彼らは、Hirschsprung 病と同様な生下時から続く慢性便秘例で、注腸造影で狭窄像がなく、Mecholyl 刺激による直腸下端の弛緩反応はないが神経節細胞が認められる 3 例を報告した。その後、Puri らが、1. 注腸造影で狭小部がない。2. 直腸肛門内圧検査で直腸伸展刺激に対して内肛門括約筋の弛緩反射がない。3. 直腸生検で神経節細胞が存在するといった所見を示すものを IASA として詳細に検討、2009 年、診断基準として、1. Hirschsprung 病と同様の慢性便秘症状を呈する。2. 直腸肛門内圧検査で内肛門括約筋の律動波があるにもかかわらず直腸伸展刺激に対して弛緩反射がない。3. 直腸粘膜吸引生検で神経節細胞があり、アセチルコリンエステラーゼ活性が正常である。を示した。

診断基準：IASA 診断上の問題として、1. 「Hirschsprung 病と同様の症状」の定義が客観的でない。2. 直腸肛門内圧検査で直腸伸展刺激に対する反射の判定が客観的でない（直腸伸展刺激が正しく刺激されているか?）。が指摘でき、診断基準として次の案を提案する。

1. （新生児期から続く）治療抵抗性の便秘がある。
2. 注腸造影で狭小部がない。
3. 直腸伸展刺激あるいは電気刺激により内肛門括約筋が弛緩しない。
4. 直腸生検で神経節細胞あり。

診断上の注意点としては、1. 便秘は、食事指導や経口薬による従来の治療法で十分に治療されているにもかかわらず、soiling、overflow incontinence などがあるもので、直腸を空虚にした後の直腸（伸展）刺激により内肛門括約筋に弛緩反応がみられない。直腸（粘膜）生検で神経節細胞がある（できれば AchE 染色で陽性線維の増生がないことを確認）。といったことが挙げられる。

アンケート案：本研究におけるアンケート案としては、次のような症例について調査する。

1. 新生児期から続く治療抵抗性の便秘がある。
2. 直腸診で便が充満し、注腸造影で狭小部がない。
3. 適切なバルーン刺激あるいは電気刺激による直腸肛門反射が見られない。
4. 直腸粘膜または全層生検で神経節細胞がある。（HE 染色または AchE 染色）

文責：東海大学医学部外科学系 小児外科学 上野 滋

Intestinal Neuronal Dysplasia (IND)

順天堂大学医学部 総合診療科

小林弘幸

I 目的

慢性便秘の原因のひとつに、Intestinal neuronal dysplasia (腸管神経過形成：以下 IND と略) という疾患が注目されており、本会議において、1) IND を今回の Hirschsprung 氏病 (以下 H 病と略) 類縁疾患として扱うかどうか。2) IND の診断基準をどうするか。の事を明らかにすることを目的とした。

II. 講演内容

IND の種類には 2 つの型があり、(1) isolated IND (IND 単独) と、(2) IND associated with Hirschsprung's disease (HD) (H 病に合併した IND) とに分けられ、H 病の 25~35% に IND が合併すると報告されている。isolated IND は全 IND 症例の 0.3~62% と各施設によりまちまちである。この理由は、IND の診断基準が明確にされていないことが大きな要因となっている。

IND の成因として特発性説と炎症などに誘導される二次的発生説が報告されている。

Hox11L1 遺伝子ノックアウトマウスに IND 類似の病態、病理所見が認められるとの報告があるものの、本疾患の発症機序は依然不明であり、未だ詳細な報告がないのが現状である。

IND の症状発言、経過には 2 つのタイプがあり、(1) 新生児期に急性症状 (嘔吐、腸炎) として発生する急性型で予後不良 (TypeA) のものと、(2) 幼児期以降成人期に慢性の症状 (便秘、腹満) として発生する慢性型 (TypeB) とに分けられる。

IND の確定診断は、あくまで腸管組織の病理組織診断 (H&E 染色および AchE 染色など) のみにより成される。

(1) 粘膜下層における hyperganglionosis (2) giant ganglia (1 つの神経節が 5 個以上神経細胞からなっている) の存在 (3) ectopic ganglion cell (異所性神経細胞) の存在

(4) AchE 陽性神経線維の増生

以上の条件のうち、giant ganglia を絶対必要条件とした。最近では、2 歳以下の正常腸管にも神経細胞の hyperganglionosis が、認められることより、Meier-Ruge も、giant ganglia の存在のみを確定診断にあげている。また、われわれの最近の知見では、AchE 陽性神経線維の増生があるものは、慢性便秘患者の臨床症状の重症度と相関するため手術決定の判断にしている。

III まとめ

今回のアンケート調査には、isolated IND を調査対象とし、診断基準は、giant ganglia を含むものとした。

Intestinal neuronal dysplasia(IND)による便秘症に対して経肛門的Soave手術を施行した1男児例

国立成育医療研究センター
金森豊

症例 : 3歳5ヶ月・男児

主 訴 : 慢性便秘

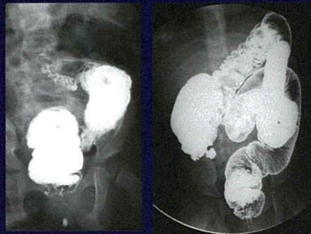
現病歴 : 生後3週間頃から便秘傾向となり、浣腸、下剤を使用していた。
最近になり浣腸をしても排便が十分にみられなくなり来院した。

身体所見 :
身長 88.2cm(-2SD), 体重 11.6kg(-2SD)

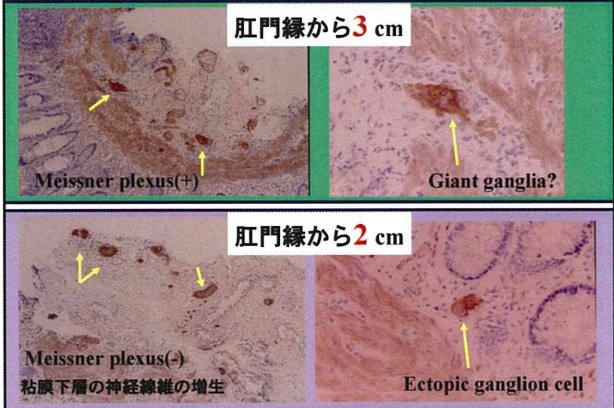
来院時検査所見

血 算 : WBC 8300 / μ l, RBC 345x10⁴ / μ l,
Hb 9.8 g/dl, Ht 29.7 %, Plt 24.9x10⁴ / μ l
生化学 : TP 6.7 g/dl, Alb 4.2 g/dl, ChE 682,
GOT 35 IU/l, GPT 14 IU/l,

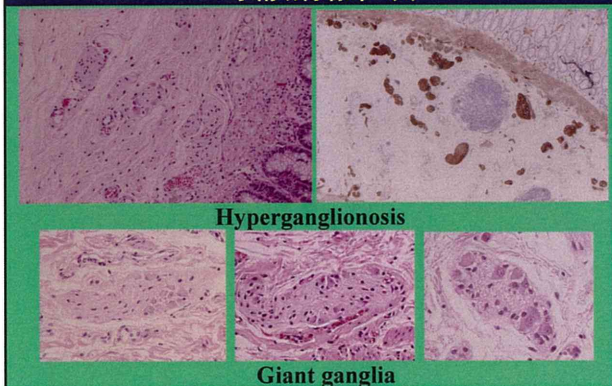
直腸肛門反射 : 陰性
注腸 : 明らかな caliber change は認めない。



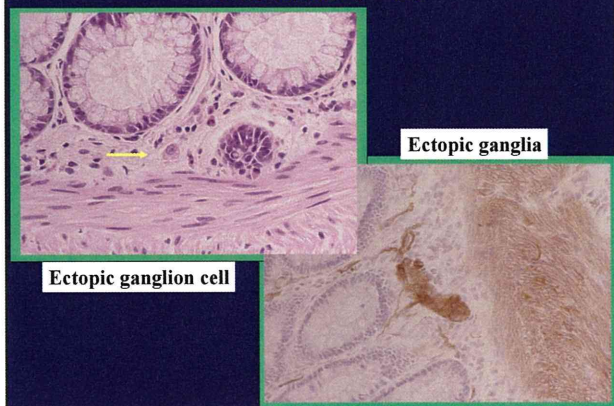
直腸粘膜生検 (Ach-E染色) : Hirschsprung病(+IND?)



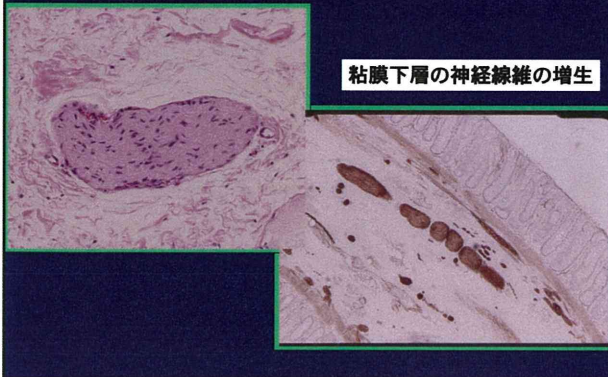
**経肛門的Soave手術施行 (腹膜翻転部直上まで切除)
: 手術切除標本 (1)**



手術切除標本 (2)



手術切除標本 (3)

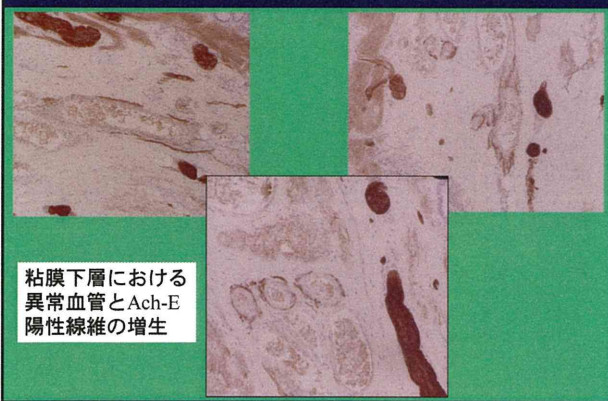


手術切除標本 (4)

粘膜固有層におけるAch-E陽性線維の増生



手術切除標本 (5)



術後の経過



IND腸管の残存が疑われたため注腸造影と粘膜生検を追加した。残存腸管の収縮異常とINDが示された。術後8年を経過したが、排便は浣腸にて得られるようになり、成長がみられている。しかし、排便管理をしないと便秘が増悪する傾向がある。

Intestinal neuronal dysplasia(IND)について

1971年 Meier-Rugeが報告。
1983年 FaddaがA,Bの2タイプを報告。

IND typeBの診断
Hyperganglionosis, Giant ganglia,
Increased activity of Ach-E in lamina propria mucosae,
Ectopic ganglia, Abnormal vasculature in submucosa

ヨーロッパでの報告に比べて、日本での報告例は少ない。
我が国でも、慢性便秘の精査が望まれる。
遺伝的背景を示唆する報告が最近されている。
#Hox11L1ノックアウトマウス
J Clin Invest 100: 795, 1997.
Nature Med 3: 646, 1997.
#Heterozygous endothelin B receptor deficient rat
Gut 51: 414, 2002.

Intestinal neuronal dysplasia(IND)の治療方針

乳児期は保存的療法。
年長児になって便秘が改善しなければ手術適応となる。

術式：

- (1) 直腸内括約筋切除。
- (2) Pull through手術。

治療上の問題点：

- (1) 手術術式の選択。
- (2) 術中切除範囲の決定。
- (3) IND腸管を残すと排便障害は治らないのか？

結 語

- 1、IND typeBと考えられる、3歳・男児便秘症例を報告した。
- 2、日本ではIND症例の報告が少ないが、この理由は、発生頻度が低いのか、単に診断されていないのか明らかにする必要がある。
- 3、今後症例を集積し、INDの治療方針について術中診断法を含めて検討する必要がある。

第一回 Hirschsprung 病類縁疾患班会議

「小児慢性便秘と H 病類縁疾患（小児科医の目線から）」

—小児内科医の H 病類縁疾患経験頻度と CIPS の定義解釈—

パルこどもクリニック 友政 剛

本邦においては、H 病類縁疾患は主に小児外科医が診療しているものと推察されるが、軽症例を小児内科医が保存的に診ている場合や、小児内科医と一般外科医が協力して診ている場合もあることが想像される。したがって、本症の疫学的調査を行う場合には、小児内科医にも協力を要請することが必要と思われる。しかし、現在本邦において小児内科医がどの程度 H 病類縁疾患を診療しているかを推察できる資料は皆無である。また、疫学調査を行う際には、分類上 H 病類縁疾患との異同や包含関係が問題となる chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome (CIPS) という疾患に対して、小児内科医が小児外科医と同じ定義を使用しているか否かも確認しておく必要がある。そこで、本研究の予備調査として、以下の2点について、小児内科医の中でとくに消化管運動疾患に知識・経験が豊富と思われる者を対象として、聞き取り調査を行った。(1) H 病類縁疾患の経験症例数、(2) chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome (CIPS) の定義。

【聞き取り対象者】小児慢性便秘治療法検討 WG メンバーのうち小児内科医である13名、および日本小児栄養消化器肝臓病学会の運営委員のうち、過去の学会活動などから消化管運動に関心をもっていると推察され、かつ上記 WG に所属していない5名の合計18名

【方法】対象者への個人的メールにより、以下の2つの質問に対する回答を依頼した。

質問1. 最近5年間に、先生または先生のご施設で「Hirschsprung 病類縁疾患」をご経験されましたでしょうか。(なお、ここでは、Hirschsprung 病類縁疾患を「Hirschsprung 病類似の病態を呈するが、壁内神経節細胞の存在するもの」すなわち以下のものの総称とさせていただきます。Hypoganglionosis, Immaturity of ganglia, Intestinal neuronal dysplasia, Internal anal sphincter achalasia, CIPS, MMIHS)

本症と診断した症例数	例
本症を疑ったが確認できていない症例数	例

(特にご記憶がなければ0とご記入ください)

質問 2. CIPS という用語を、現在、先生はどのような意味に使用されることが多いですか。

- A. 慢性に腸閉塞症状が続き、器質的疾患が除外されたもの（広い定義）
- B. 慢性に腸閉塞症状が続き、器質的疾患が除外され、X 線上ニボーのみられるもの（1997 年, NASPGHAN による consensus workshop の定義）:
- C. Hirschsprung 病類縁疾患のうち、病理学的に異常のみられないもの
- D. その他
- E. 特に意識したことはない

【結果】(1) 経験症例数：確診例については、18名の回答者のうちの12名が経験例数0であった。5名が1～3例の経験があり、1名のみ7例の経験があるとの回答であった。その1名は、小児外科医とともに診療していた。疑診例については、9名が経験0、6名が1例の経験、2例以上経験した者が3名であった。

(2) CIPS の定義：18名中10名が、広い定義である定義(A)と回答した。3名がNASPGHANの定義(定義B)を使用しており、3名が狭義の定義(定義C, 本邦での「CIIPS」にちかい意味か)を使用していた。

【考察】この調査は個人的メールのやりとりとして非公式に行ったものであるため、数値の正確さに若干の問題がある可能性があるが、質問が単純であることから、おおまかな実状を反映したものと考えられる。

小児内科医が、単独にH病類縁疾患を経験する頻度は低い。すなわち、H病類縁疾患は多くの例が重篤なため新生児期から小児外科医の手にゆだねられる場合が多く、保存的治療で管理可能な例が少ないことが示唆される。一方、小児内科医の本症に対する認知度や関心度が低いことも関与している可能性が否定できない。実際、小児内科医にとって消化管の問題を討議するもっとも重要な学会である日本小児栄養消化器肝臓学会の演題の記録を調査した結果、最近10年間で、H病類縁疾患に関する演題数は2題のみであった。以上のことから、疫学調査において小児内科医を対象とする場合は、疾患の啓蒙も合わせて行うことが望ましいと考えられる。

また、小児内科医は、CIPS という用語を、広義の意味で使用している場合が多く、定義Cを採用している場合が少ないため、CIPS または CIIPS という診断名については、疫学調査上の混乱を避けるため、診断基準などを明確に定義して使用する必要があると考えられる。

平成23年度厚生労働科学研究補助金:難治性疾患克服研究事業
「Hirschsprung病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成」研究班

Hirschsprung類縁疾患と 消化管機能検査



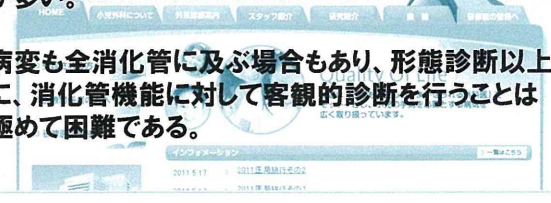
九州大学大学院医学研究院
小児外科学分野
家入 里志



H類縁疾患の機能診断

Hirschsprung病類縁疾患は腸管の神経節細胞が存在するにもかかわらず腸管の蠕動不全をきたす疾患で、一般的には臨床経過から診断される場合が多い。

病変も全消化管に及ぶ場合もあり、形態診断以上に、消化管機能に対して客観的診断を行うことは極めて困難である。



消化管機能検査法

未来ある子どもたちのために
より良い外科治療を目指して

- 画像検査
- 内圧検査
- pH検査
- 筋電図検査
- その他



画像検査

- 消化管造影検査
 - 上部消化管造影
 - 経口小腸造影
 - 注腸造影
 - 腸瘻造影
- Defecography
- X線不透過性マーカー消化管運動評価
- MRシネグラフィー
- 消化管シンチグラフィー
- RI-defecogram



内圧検査

未来ある子どもたちのために
より良い外科治療を目指して

- 食道内圧検査
- 直腸肛門内圧検査分野
- 細径多孔式スリーブカテーテルによる直腸肛門内圧検査
- HAC (HAPC): High Amplitude Life (Propagation) Contraction



pH検査

未来ある子どもたちのために
より良い外科治療を目指して

- 食道 pH 検査
- 食道インピーダンス検査



筋電図検査

未来ある子どもたちのために
より良い外科治療を目指して

胃腸電図 小児外科学分野

直腸肛門神経伝導検査

Quality Of Life
私達は「子どもを安心してまかせられる外科医」をモットーとし、小児の手術を必要とする病態を広く取り扱っています。

その他

未来ある子どもたちのために
より良い外科治療を目指して

¹³C-酢酸呼気試験法を用いた
胃排出能

Fecoflowmetry
大腸感覚測定—パロスタット法
直腸肛門感覚検査

Quality Of Life
私達は「子どもを安心してまかせられる外科医」をモットーとし、小児の手術を必要とする病態を広く取り扱っています。

部位別(食道)

未来ある子どもたちのために
より良い外科治療を目指して

上部消化管造影 小児外科学分野

食道内圧検査
食道 pH 検査
食道インピーダンス検査

Quality Of Life
私達は「子どもを安心してまかせられる外科医」をモットーとし、小児の手術を必要とする病態を広く取り扱っています。

部位別(胃)

未来ある子どもたちのために
より良い外科治療を目指して

上部消化管造影 小児外科学分野

胃電図
¹³C-酢酸呼気試験法を用いた
胃排出能

Quality Of Life
私達は「子どもを安心してまかせられる外科医」をモットーとし、小児の手術を必要とする病態を広く取り扱っています。

部位別(小腸)

未来ある子どもたちのために
より良い外科治療を目指して

経口小腸造影 小児外科学分野

腸瘻造影
筋電図
腸電図
X線不透過性マーカーを用いた
消化管運動評価
MRシネグラフィー
フォース・ストレンゲージ
内圧検査

Quality Of Life
私達は「子どもを安心してまかせられる外科医」をモットーとし、小児の手術を必要とする病態を広く取り扱っています。

部位別(結腸)

未来ある子どもたちのために
より良い外科治療を目指して

注腸造影
X線不透過性マーカーを用いた
消化管運動評価

MRシネグラフィー
HAC (HAPC): High Amplitude
(Propagation) Contraction
大腸感覚測定—パロスタット法

Quality Of Life
私達は「子どもを安心してまかせられる外科医」をモットーとし、小児の手術を必要とする病態を広く取り扱っています。

部位別(直腸・肛門)

- 注腸造影
- 直腸肛門内圧検査
- HAC (HAPC) :High Amplitude (Propagation) Contraction
- Defecography
- Fecoflowmetry
- 直腸肛門神経伝導検査
- 直腸肛門感覚検査

Hirschsprung 病類縁疾患の内科的治療

久留米大学医療センター小児科
牛島高介

Hirschsprung 病 (H 病) 類縁疾患の治療の主体は外科的治療であり、内科的治療は、対症療法、支持療法としての位置づけになる。内科的治療は、1 栄養管理 (サポート)、2 消化管運動促進、3 うっ滞性腸炎予防に大きく分けられる。

1、栄養管理

中心静脈栄養が殆どの場合、長期間にわたり行われている。しかし単独では Bacterial translocation の誘発、肝機能障害をきたしやすく、経鼻的または腸瘻からの経腸栄養 (消化態栄養剤、半消化態栄養剤) の併用が行われている。長期間に及ぶ栄養管理のための静脈ルート確保・管理、及びその合併症対策が重要な問題点となる。

2、消化管運動促進

H 病類縁疾患は、本邦と欧米では疾患概念が異なっており、欧米での Chronic (idiopathic) intestinal pseudo-obstruction syndrome (CIPS (CIIP、CIIPS) ,CIP,CIPO 等の略あり)には、本邦での H 病類縁疾患全ては含まれないと考えられる。今回は CIPS を中心に文献的検討を試みた。

消化管運動促進を目的に、様々な薬物が使用されているが、まとまった症例数での研究的報告は少ない。Stanghellini¹⁾らは CIPS の文献的検討を行っているが、小児例は Hymann²⁾らの Cisapride (5-HT₄ agonist 及び 5-HT₃ antagonist、症例によっては臨床的効果が認められたが、現在心室性不整脈の副作用により発売中止)の報告のみである。他に Tegaserod、Erythromycin、Octreotide、Mosapride citrate、Neostigmine、Metoclopramide、Domperidone、Bethanechole 等の使用が報告されている。欧米での CIPS には、一次性及び二次性 (全身性) 疾患が含まれており、その病態は多彩であることから、効果も一概に論じることはできないが、いずれの薬物もその有効性は低いと考えられる。

3、うっ滞性腸炎予防

H 病類縁疾患の予後不良の要因として、うっ滞性腸炎 (Bacterial overgrowth syndrome) とそれに引き続く敗血症があげられる。対策として従来より抗生物質 (メトロニダゾール、ポリミキシン B、カナマイシン等) の投与が行われてきたが、耐性菌等の問題もあり、十分有効な治療法とはなっていない。近年、プロバイオティクスやシンバイオティクス³⁾の投与が試みられている。

1) Stanghellini V, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction : manifestaions, natural history and management. Neurogastroenterolmotil 2007 ; 19 : 440-452

2) Hyman PE, et al. Predicting the clinical response to cisapride in children with chronic intestinal pseudo-obstruction. Am J Gastroenterol 1993 ; 88 : 832-6.

3) 清原由起、他. Hirschsprung 病類縁疾患に対するシンバイオティクスの有用性. 静脈経腸栄養 2010 ; 25 : 935-939

Hirschsprung 病 類縁疾患患児に対する漢方治療

久留米大学医学部外科学講座小児外科部門

八木 実

12歳まで漢方治療併用で管理しえた Hirschsprung 病 類縁疾患 MMIHS 症例の経験を報告する。MMIHS は巨大膀胱を有す狭小小腸結腸で蠕動不全を伴う症候群である。患児は 1997 年に生直後、腸回転異常症に対して手術を施行したが術後、腸管蠕動が乏しく、胃瘻・空腸瘻を造設し経腸栄養を試みるも十分な栄養量を投与できず、CV カテーテルからの TPN を行いつつ経腸栄養を試みた。この間、腸管狭窄や癒着のため腸切除を余儀なくされ、残存腸管は 50cm となった。更に、CV カテーテル関連敗血症を複数回繰り返していた。幼児期→小学校入学にかけて長期 TPN に伴う慢性胆汁鬱滞性肝障害による黄疸が徐々に進行。TPN 投与エネルギー量の増量と経腸栄養の再開により黄疸の改善が認められ、TPN・EN 併用療法を開始した。TPN・EN 併用療法開始後、肝機能は徐々に改善した。在宅静脈栄養・経腸栄養を導入することで、患児は生まれて初めて自宅に帰ることができた。本患児の経腸栄養療ルートは、胃瘻と腸瘻の 2 つの内腔をもった G.E チューブを用い、胃瘻は胃内の減圧に、腸瘻は経腸栄養に使用した。その後、1 年以上経過してから徐々に肝障害が進行してきたため漢方薬併用開始した（六君子湯は上部消化管蠕動促進、大建中湯は下部消化管蠕動促進や門脈血流量増加に伴う肝機能改善、補中益気湯は消化管機能回復、免疫力改善、茵陳蒿湯は利胆作用、肝機能改善）。若干の肝機能の改善と感冒症状を呈する頻度が減ったことは認められたものの腸管運動の有意な改善は認められず、徐々に肝不全に移行し、小腸移植も勘案したが家族は希望せず 2009 年永眠された。

Hirschsprung 病 類縁疾患例において腸管運動改善をめざし漢方治療を行い有意に改善された報告はないようである。しかし、腸管運動機能異常に伴う胆汁鬱滞性肝障害に対する漢方治療や免疫力改善を目指した漢方治療は本症例の経験からも有用であると思われる。一方、Hirschsprung 病 術後患児における normoganglia 領域の消化管運動障害は諸家によって多数報告されており、我々も、Hirschsprung 病 術後患児における排便障害に対して Fecoflowmetry を用いて客観的評価後、大建中湯投与によって改善が認められた経験が数例ある。しかしながら、排便障害を呈した患児に対して大建中湯投与で客観的に改善されたことを報告した英文論文は私たちのものを含め検索した限り 2 編しかないのが現状であり、Hirschsprung 病 類縁疾患例の腸管運動改善目的の漢方治療に関する更なる検討も今後の課題である。

第1回厚労科研Hirschsprung病類縁疾患班会議

レポート

c) H類縁疾患の臨床像と合併症と治療

H類縁疾患の外科治療

あいち小児保健医療総合センター・小児外科

渡邊芳夫

Hypoganglionosis

1. 診断にはS状結腸の腸管軸に直角方向の全層生検と空腸全層生検が役立つ。
2. Hirschsprung病におけるストーマ作成時のように、口側拡張腸管を指標として、肛門側から口側に向けてストーマ作成場所を検索するのではなく、S状結腸の全層生検でHirschsprung病が否定できたらトライツから50cm以内に空腸全層生検後にdouble-barrel型空腸瘻を造設する。
3. 腸閉塞状態を解除して、経口摂取を早期に開始できる状態にする。
4. シンバイオティックスを用いて、double-barrel型空腸瘻の肛門側腸管の無用萎縮を新生時期から防止する。この治療は中心横脈栄養に合併する感染や肝障害の頻度を軽減する。
5. 造影検査等を用いて、double-barrel型空腸瘻の肛門側腸管の経時的機能評価を行う。
6. 組織学的にも神経節細胞が発達してくる生後2ヵ月後には腸瘻をBishop-Koop型に変更する。
7. 同時に、空腸の全周を組織標本としてhypoganglionosisの程度を再評価する。(当施設ではHE染色で8 μ m以上の核径を持つ神経細胞数を比較している。)
8. 長期的な合併症を防ぐために、経腸的栄養が必要量の1/2以上になるように、腸管の外科的処置や栄養管理を工夫する。

CIIPS

腸切除や腸瘻の造設は最低限にとどめる。r

診断と有効な腸管ドレナージルートの検索にMRシネグラフィーが有用である。

r CVルートの保全に努め、最終的な小腸移植への以降を考慮する。

Hirschsprung 病類縁疾患と小腸移植

東北大学医学系研究科小児外科学分野

工藤博典、和田基、仁尾正記

小腸移植は、腸管不全に対する究極的な治療手段である。国際小腸移植登録によると、1985年から2009年までに2000例を越える移植が行われ、最近の年間移植数は200例前後で、うち100 - 120例が小児例であった。術式別にみると、全体では単独小腸 約50%、多臓器 約30%、肝小腸 約20%の割合であったが、小児では単独小腸 約45%、多臓器 約35%、肝小腸 約20%であった。移植例における腸管機能不全の割合は成人では10%、小児では14%であった。Reyesらは、腸管機能不全例の生存率・移植片生着率は短腸症候群などの他疾患の移植例と比較して差はなかったと報告している。

腸管機能不全例に対する移植術式を小腸のみ(単独小腸)とするか、多臓器(胃、十二指腸も移植片を含む)にするかという議論がされてきた。単独小腸で腸管機能不全が改善した症例も報告されているが、胃からの排泄遅延のある症例では胃を含めた多臓器グラフトが必要と考えられている。最近では移植の成績向上もあり多臓器グラフトが選択される傾向にある。

当科では2003年11月より小腸移植を行っているが、これまでに7例7回の単独小腸移植と1回の異時性肝小腸移植を施行した(男女比 4:3、移植年齢 10歳 - 29歳)。うち、腸管機能不全例は4例(hypoganglionosis 2例、Hirschsprung病 1例、CHIPS 1例)であった。観察期間9 - 90ヶ月(中央値51ヶ月)の患者生存率は100%(7/7)、グラフト生着率75%(6/8)であった。小腸移植の主な合併症である拒絶反応・腎障害に関して、腸管機能不全例と短腸症候群例で同様の傾向を認めた。しかし腸管運動機能に関連する合併症に関しては違いが見られ、胃または口側消化管吻合の通過障害を4例中3例に認め、通過障害に対する解除術が2例に行われた。移植前より胃からの排泄遅延合併していた症例に対しては、移植時に通常の自己空腸 - グラフト吻合の他に、自己胃 - グラフト吻合を追加した。同術は2例に施行されたが、一時的には通過障害が解除されるも継続的には排泄遅延の解決とならず、単独小腸移植の限界と考えられた。よって今後、本邦でも多臓器移植施行に向けた議論は不可避と考えられる。一方で、移植前には経口摂取が殆どできなかった症例が、移植によって経口摂取が可能となり静脈栄養を離脱した例も経験しており、小腸移植は今後も、腸管機能不全症例に対するQOLの改善を含めた消化管機能の根本的な再建、回復の可能性を有する治療手段として多いに期待される。

現在のところ小腸移植は先進医療や健康保険の適用はない。また主たる免疫抑制剤であるプログラフ®も適用となっていない。これまでに2度の先進医療申請がなされたが、症例数、特に脳死例が少ない点とプログラフが適用となっていないという理由から保留とされた。厚生労働省の各担当部局との折衝を重ることにより、これまでの経緯を確認し、小腸移植の先進医療への再申請、プログラフの適用拡大にむけた公知申請を行う方針とした。日本小児外科学会・日本移植学会・日本小腸移植研究会よりプログラフ適用拡大に関する要望書を提出し、公知申請の審議が再開されている。2011年3月には先進医療の再申請を行い、外科系学会社会保険委員会連合から厚労省へ医療技術評価の提案もなされた。今後は、他の免疫抑制剤の適用拡大にむけて免疫抑制プロトコールを作成・提案し、臨床研究、治験の実施を検討している。

国立成育医療研究センター 外科

渡辺稔彦、金森 豊、松井 陽

当院では、ヒルシュスプルング病類縁疾患を14例（男児：6例、女児：8例）経験した。14例の診断は、hypoganglionosis9例、MMHS2例、CIIPS2例、IND1例であった。14例中13例で肝機能障害を認めていた。肝不全で失った1例について、経過中の肝機能障害について検討した。

症例は、40週0日 2,550gで出生した女児。胎便排泄遅延を認め、日齢2に腹部膨満、胆汁性嘔吐が出現した。注腸にて microcolon を認め、直腸粘膜生検では AchE 陽性神経線維の増生を認めなかった。日齢5に回腸人工肛門造設（回盲部より50cm）を施行、全層生検（回腸・盲腸・S状結腸）にて hypoganglionosis の診断であった。うっ滞性腸炎のコントロールが不良で、2か月時に空腸瘻（回盲部から100cm）を追加造設した。以降、腸炎、カテーテル感染を繰り返し、1歳5か月に拡張空腸切除、空腸瘻（トライツ靭帯から70cm）を造設したが、1歳5か月 肝不全により死亡した。

肝排泄障害としての、総ビリルビン値・直接ビリルビン値は、生後2回のうっ滞性腸炎が腸瘻造設により一時改善したが、3回のカテーテル関連血流感染症（CRBSI）のエピソード時に上下した。その後、経腸栄養が進んだ時期には、低値で安定していたが、再び2回のCRBSIにより上昇し、cyclic TPN やシンバイオティクス療法を開始したが、総ビリルビン値は10を超え、腹水・浮腫・出血傾向などの肝不全に陥った。経過全体からみると、総ビリルビン値・直接ビリルビン値は、肝不全に進行により、徐々に上昇する傾向を示した。

肝細胞障害としてのAST・ALT値も、同様に繰り返すうっ滞性腸炎、CRBSIのエピソードとともに徐々に上昇し、250を超えて肝不全に陥った。肝不全に伴い、急激に上昇して行くパターンを呈した。

胆汁排泄障害としての、ALP・ γ -GTP値は腸炎・CRBSIのエピソードと関連して動くことなく、肝不全に進行とも強い関連性は認められなかった。

肝合成能障害としてのCh-E値は、うっ滞性腸炎あるいはCRBSIによる総ビリルビン値上昇に伴って低下するという傾向を認めた。肝不全の進行に伴いさらに低下し、経過全体からみて、徐々に低下してゆくパターンを呈していた。

肝線維化の指標としてのPLT数は、CRBSIに伴い一時的に急激に低下したが、肝不全状態では、5万以下へ低下し、人工肛門からの出血に対して輸血で対処した。肝合成能障害としてのPT-INRは、PLT数が低下するまでは、検索されていなかったが、肝不全の進行に伴い、1.5から徐々に悪化（上昇）していった。

H病類縁疾患に対する、アンケートにおける肝障害の診断基準項目としては、ルチーンの

検査に含まれる一般的なものがよい、と考えられた。私案として、肝排泄障害、肝細胞障害、胆汁排泄障害、肝合成能障害、肝線維化の指標として、TB/AST/ALT/ γ -GTP/Ch-E/PLT/PT-INR を選択した。病理（肝生検）、超音波検査、CT 検査、Fibroscan（肝臓の硬さ評価）、特殊採血（IV 型コラーゲン 7S、ヒアルロン酸、P3P）などは欠損データが多くなると考えられるが、加える価値があるか検討が必要と思われた。

評価計画について、評価する期間は、2 歳までは 6 か月ごと（0-6、6-12、12-18、18-24 か月）、以降 6 歳までは 1 年ごと（2-3、3-4、4-5、5-6 歳）、以降 10 歳までは 2 年ごと（6-8、8-10 歳）、10 歳以上は 5 年ごと。（10-15、15-20 歳・・・）また、どのポイントのデータをとるか、については、腸炎や CRBSI などのエピソードがない時期のデータ、徐々に進行してゆく可能性のある肝不全を表す肝機能データの良い時期をとることによって、データのバラつきは少なくなるのではないかと考えた。生化学（TB/AST/ γ -GTP/Ch-E）は、指定期間の ALT が最も低い日のデータ、血小板は、指定期間で最も高いデータ、PT-INR は、指定期間で最も低いデータ、を選択するのが良いのではないかと考えた。

最後に、アンケートとしてデータをお願いするのであれば、肝障害「あり」、「なし」の評価だけでは不十分と考えた。H 病類縁疾患肝障害のデータをスコアリングすることにより、その重症度を評価できれば、興味深いデータが得られるかと思われた。

今回アンケート調査を行うにあたり、アンケート全体における肝障害パートのボリュームがどのくらい割けるのかにより、その内容が決まってくると思われる。更に、変動する肝機能データの中から意味のある数値がピックアップできること、返答者が、なるべく簡便でデータ選択に迷わないような案内が重要であると思われた。

慢性特発性偽性腸閉塞症（CIIP）の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究班の紹介（平成21年～23年）

横浜市大 大学院 分子消化管内科学 中島 淳

慢性特発性偽性腸閉塞に関する我が国における成人では初めての研究班が平成21年度に発足した。小児と異なり当該疾患の認知が乏しく、また当該疾患の専門家がない現状であった。平成21-22年度にかけて国内の消化器内科専門施設に郵送によるアンケート調査を行った。また外科系は大腸肛門学会認定施設に同じく調査を送付して行った。内科系調査では専門医であっても当該疾患の認知なしとの回答を7%程度に認めた。また多くの施設が経験があっても1例程度と非常にまれな疾患であることがわかった。現在は厳密な疫学調査を行い集計中である。一方診断のために内科領域では小腸マノメトリーを用いる施設は皆無であることから研究班で暫定的診断基準案を作成し、海外の研究者などに回覧してご批判いただき国際的批判に耐えられるような改定を行った。外科系調査では小腸を罹患部位に含む場合、外科治療の効果は期待できないことが明らかにされ、今後は小腸罹患患者に対しては保存的に治療することが望ましいこと、特に栄養療法などの重要性が示唆された。手術症例の病理解析は全国の協力病院から組織をいただき免疫染色で病型の分類を目下行っているところである。いずれにしても当該疾患の成人例での国内での調査は初めてであり不詳なことが多い。小児外科と成人との間には疾患概念の違いが大きく、この点の改善が急務と考えられた。当研究班から田口班への要望としては診断基準から治療指針に至り、小児から成人へのシームレスな理解につながるような連携をお願いしたい。今後は相互の連携を図り、小児と成人の違いを具体的に明確化して医療者の混乱を低減することを進めなければならないと考えられた。

	内科・外科	小児外科
疾患の認知	認知無しが多い	広く認知
診断	不詳	十分な検査をすれば診断に苦慮しない
患者の重症度	成人発症は小児に比べ軽症が多い？	重症が多い
治療	急性増悪では機械的イレウスに準じて手術されることが多い。 栄養療法が考慮されることは少ない	重症例が多いためか、栄養療法やTPN/HPNが行われる。腸ろうなどで対応してできるだけ手術は避ける方向
疾患概念	慢性偽性腸閉塞として独立した疾患概念	Hirschsprung類縁疾患の中に位置する
病理	Myopathy, neuropathy, interstitial (Cajal) type etc	?
予後	?	?